

اثر داروی میتومایسین - C بصورت موضعی و با دوز پایین در درمان ورم ملتحمه بهاره راجعه

دکتر سید عزت اله معمارزاده^{۱*}، دکتر فروزان گنجی^{۲*}، دکتر الهام طاهری^{۳**}، دکتر علی صالحی^{۴*}
^{*}استادیار گروه چشم - مرکز تحقیقات گیاهان دارویی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، ^{**}استادیار گروه پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، ^{***}پزشک عمومی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۱۴ تاریخ تایید: ۱۳۸۷/۳/۲۵

چکیده:

زمینه و هدف: کورتیکواستروئیدها از جمله داروهایی هستند که بطور شایع در درمان ورم ملتحمه بهاره بکار می روند. ولی منجر به عوارض زیادی برای بیماران می گردند. هدف از این مطالعه ارزیابی اثر میتومایسین - C بصورت موضعی و با دوز پایین در درمان ورم ملتحمه بهاره شدید می باشد.
روش بررسی: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، ۲۵ بیمار مبتلا به ورم ملتحمه بهاره شدید به صورت در دسترس انتخاب و بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه مورد (۱۳ بیمار) با میتومایسین - C ۰/۰۱٪ و گروه شاهد (۱۲ بیمار) ۳ بار در روز به مدت ۲ هفته تحت درمان با آب مقطر تحت درمان قرار گرفتند. علائم بالینی (خارش، احساس جسم خارجی، اشک ریزش، ترس نور، ترشحات) و نشانه های بیماری (پرخونی ملتحمه، کراتیت نقطه ای، نقاط ترانتا، ادم لیمبوس) در زمان ورود به مطالعه، ۲ هفته و ۴ هفته پس از درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمون من ویتنی تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: قبل از مداخله بین دو گروه از نظر شدت علائم بالینی و نشانه ها تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه مشاهده نشد. بعد از درمان بیماران گروه میتومایسین - C کاهش معنی داری در علائم بالینی در مقایسه با گروه دارونما نشان دادند ($P < 0/05$). دردوره پیگیری پس از اتمام درمان هیچگونه عوارض جانبی در گروه میتومایسین - C مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: استفاده کوتاه مدت از دوز پایین میتومایسین - C بصورت موضعی روشی بی خطر و اثر بخش جهت کنترل علائم حاد در بیماران مبتلا به ورم ملتحمه بهاره شدید می باشد.

واژه های کلیدی: کژنکتیویتی، ورم ملتحمه بهاره، میتومایسین - C.

مقدمه:

قرنیه و ملتحمه می گردد و به این ترتیب تغییرات تروفیک در چشم ها رخ می دهد (۵).

علائم بالینی و نشانه های این بیماری در ماه های اردیبهشت تا اواخر مردادماه بیشترین شدت را دارند (۶). عوارض قرنیه ای این بیماری اغلب برای مبتلایان به این بیماری مشکل ساز است. یک گروه از داروهایی که بطور شایع در درمان این بیماری به کار می رود

ورم ملتحمه بهاره بیماری التهابی دو طرفه و راجعه ملتحمه و قرنیه می باشد (۲،۱). در پاتوژنز این بیماری علاوه بر واکنش افزایش حساسیت تیپ ۱، واکنش های ایمنی پیچیده تری نیز رخ می دهند (۴،۳). در این بیماری دگرانولاسیون ماست سل ها و ائوزینوفیل ها منجر به پرولیفراسیون فیبروبلاست ها و رسوب کلاژن در بافت های اپی تلیوم و زیر اپی تلیوم

کورتیکواستروئیدها می باشند که خود منجر به عوارض زیادی از قبیل آب مروارید، گلوکوم، افزایش فشار داخل چشم، عفونت و غیره می گردند. بنابراین استفاده از یک داروی جایگزین، موثر و بی خطر که سبب کنترل این بیماری گردد می تواند کمک زیادی در جهت کاهش عوارض و نابینایی ناشی از عوارض این بیماری نماید (۷-۱۰).

میتومايسين-C جهت مهار کردن تکثیر سلولی بکار می رود. این دارو بصورت داخل وریدی جهت درمان سرطان های گوارشی، پستان و مثانه بکار می رود و از طریق مهار تکثیر DNA اعمال اثر می کند (۱۱).

این دارو در چشم پزشکی بصورت موضعی جهت جراحی ناخنک (۱۲)، اعمال تخلیه گلوکوم (۱۳) و درمان نئوپلاسم سلول سنگ فرشی ملتحمه بکار می رود (۱۴).

Jain و همکاران با مطالعه بر روی ۲۸ بیمار مبتلا به ورم ملتحمه بهاره گزارش نمودند که میتومايسين -C موثر بوده است (۱). در مطالعه Akpek و همکاران، نیز تاثیر مثبت این دارو گزارش شده است (۷). اما در مطالعه ای که توسط زنجان و همکاران، انجام شده این دارو را در درمان ورم ملتحمه بهاره بدون اثر ارزیابی نموده اند (۱۵). با توجه به تناقض در گزارشات بررسی شده و برای ارزیابی تاثیر این دارو در شرایط آب و هوایی استان چهارمحال و بختیاری و شیوع نسبتاً بالای این بیماری در این استان، این مطالعه با هدف ارزیابی اثربخشی و عوارض احتمالی این دارو در تعدادی از مبتلایان به این بیماری مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی:

این پژوهش نوعی کارآزمایی بالینی است که پس از کسب موافقتنامه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد در درمانگاه چشم وابسته به این دانشگاه انجام شد.

جمعیت مورد مطالعه بیماران با سابقه ابتلا به ورم ملتحمه بهاره بودند که طی بهار و تابستان ۱۳۸۶ به

درمانگاه چشم پزشکی مراجعه کرده بودند. تمامی این بیماران طی مدت حداقل ۱ سال قبل از آغاز مطالعه به علت ورم ملتحمه بهاره تحت درمان با داروهای کورتیکواستروئید، آنتی هیستامین ها، تثبیت کننده ماست سل مانند کرومولین سدیم قرار گرفته بودند ولی پاسخ مناسب به درمان از نظر بهبود علائم بالینی و نشانه ها مشاهده نشد و بطور راجعه دچار عود این بیماری می شدند.

کلیه بیماران یا والدین آنها با کسب رضایت نامه کتبی آگاهانه به مطالعه وارد شدند. به بیماران توضیح داده شد که دارویی که شما دریافت می کنید ممکن است در بهبود علائم شما موثر بوده یا نباشد و هر زمان می توانید از مطالعه خارج شوند.

معیارهای ورود به مطالعه نداشتن نقص اپتلیال قرینه، نداشتن بیماری چشمی و بیماری سیستمیک بود.

۳۱ بیمار واجد شرایط که مایل به شرکت در مطالعه بودند به روش در دسترس انتخاب و به صورت تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند. برای تصادفی سازی بیمارانی که در روزهای زوج به کلینیک چشم مراجعه کردند در گروه دریافت کننده میتومايسين -C و بیمارانی که در روزهای فرد مراجعه کردند در گروه دریافت کننده آب مقطر قرار گرفتند.

توسط همکار مطالعه بطوری که معاینه کننده از گروه بندی بیماران بی اطلاع بود ۱۶ نفر در گروه گیرنده داروی میتومايسين -C (گروه مورد) و ۱۵ نفر در گروه گیرنده آب مقطر (گروه شاهد) قرار گرفتند. با پیشرفت مطالعه ۶ نفر (۳ نفر در گروه مورد و ۳ نفر در گروه شاهد به دلیل عدم همکاری در مراجعه به چشم پزشک معالج و نیز عدم مصرف منظم دارو از مطالعه کنار گذاشته شدند.

فرم اطلاعات قبل از مداخله و ۲ هفته پس از مداخله برای هر بیمار توسط پزشک معاینه کننده با استفاده از فرم مربوطه جمع آوری گردید. این فرم شامل مقیاس های مربوط به شدت علائم بالینی و نشانه های موجود در معاینه چشم پزشکی بودند. مقیاس ها از ۰ تا ۳

بوده و بر اساس جدول Bleik و همکاران (۱۶)، برای بیماران ثبت شدند.

در آغاز مطالعه از بیماران خواسته شد یک هفته از مصرف هر گونه قطره چشمی خودداری کرده و پس از یک هفته به درمانگاه چشم پزشکی مراجعه کنند. پس از یک هفته عدم مصرف هر گونه دارو، بیماران مورد معاینه چشم پزشکی با Slit lamp قرار گرفتند. پر خونی ناحیه ملتحمه، وجود پابی، کراتیت نقطه ای، نقاط ترانتا و ادم ناحیه لیمبوس از نشانه های اختصاصی مورد توجه در معاینه بودند.

علائم بالینی هر بیمار که شامل خارش چشم، اشک ریزش، ترس از نور، احساس جسم خارجی و ترشحات چشمی بود از صفر تا ۳ درجه بندی و ثبت می شد (۱۴).

جهت تهیه قطره چشمی میتومايسين-C، ویال ۲ میلی گرمی میتومايسين تزریقی (ساخت شرکت Kyowa کشور ژاپن) در ۲۰ میلی لیتر آب مقطر حل گردید. به این ترتیب محلول ۰/۰۱ درصد ایجاد شد که به این محلول مواد نگهدارنده اضافه نمی شد. دارونما شامل آب مقطر بود.

هر دو قطره چشمی میتومايسين-C و آب مقطر (دارونما) در ظروف مربوط به قطره اشک مصنوعی ریخته شد. بطری محتوی میتومايسين-C و دارونما کاملاً مشابه بوده و هر دو محلول نیز از نظر رنگ و شفافیت دقیقاً مانند هم بودند. جهت اطمینان از اثربخشی میتومايسين-C، محلول تازه میتومايسين-C هر ۴ روز یکبار تهیه شده و در اختیار بیماران گروه تحت درمان با میتومايسين-C قرار داده می شد.

بعد از اتمام هفته دوم مطالعه همه بیماران به مدت ۴ هفته دیگر تحت درمان با قطره اشک مصنوعی قرار گرفتند و ۴ نوبت دیگر نیز مراجعه به چشم پزشک داشتند تا وضعیت بیماران و بروز عوارض احتمالی توسط پزشک

مورد ارزیابی قرار گیرد. در صورتی که در این مدت خود بیمار در اثر علائم شدید درخواست تجویز دارو می نمود درمان با قطره بتامتازون و یا کرومولین سدیم شروع می شد.

علائم بالینی برای هر چشم جداگانه و بصورت OD (چشم راست) و OS (چشم چپ) ثبت گردید. جهت مقایسه تغییرات شدت علائم بالینی و نشانه های بیماران از زمان آغاز مداخله تا اتمام دریافت میتومايسين-C و پلاسبو در دو گروه از تست من ویتنی استفاده گردید.

یافته ها:

تعداد بیماران پسر ۱۹ نفر و تعداد بیماران دختر ۶ نفر بودند. سن متوسط بیماران $12/48 \pm 3/3$ و محدوده سنی آنها ۷-۲۱ سال بود. دامنه سنی گروه میتومايسين ۸-۱۹ سال بود ($12/52 \pm 2/9$ سال) و دامنه سنی گروه دارونما ۷-۲۰ سال بود ($12/12 \pm 3/4$ سال).

تفاوت آماری معنی دار از نظر شدت علائم بالینی در ابتدای مطالعه بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. نشانه های بیماران نیز در ابتدای مطالعه از نظر آماری اختلاف معنی داری نشان نداد. در انتهای ۲ هفته درمان با میتومايسين-C و دارونما، بیمارانی که در گروه میتومايسين-C قرار داشتند بهبودی از نظر علائم بالینی و نشانه ها در مقایسه با گروه دارونما نشان دادند.

در میان علائم بالینی بیشترین بهبود از نظر اشک ریزش ($P < 0/001$)، ترس از نور ($P < 0/01$) و ترشحات چشمی ($P < 0/01$) بود. در میان نشانه ها تفاوتی از نظر تغییر اندازه پایلا بین دو گروه بعد از درمان وجود نداشت (جدول شماره ۱). طی مدت ۴ هفته پیگیری بیماران پس از درمان با میتومايسين C هیچگونه عارضه جانبی مشاهده نگردید.

جدول شماره ۱: مقایسه شدت علائم بالینی و نشانه ها در قبل و ۲ هفته پس از درمان در دو گروه مورد بررسی

متغیر	زمان	گروه شاهد (۱۲ نفر)		گروه میتومایسین (۱۳ نفر)	
		قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله
علائم بالینی	خارش *	۲/۵±۰/۵۱	۲/۶±۰/۴۹	۲/۸±۰/۳۷	۱/۸±۰/۸
	احساس جسم خارجی *	۲±۰/۹۹	۲/۲±۰/۹۳	۲/۱±۰/۸	۱/۴±۰/۷۷
	اشک ریزش *	۲/۵±۰/۶۷	۲/۸±۰/۴۵	۲/۶±۰/۶۵	۱/۴±۰/۶۶
	ترس از نور *	۲/۲±۰/۶۲	۲/۶±۰/۴۹	۲/۴±۰/۶۶	۱/۶±۰/۷۵
	ترشحات *	۲/۱±۰/۷۱	۲/۵±۰/۶۷	۲/۳±۰/۸۶	۱/۴±۰/۷۷
نشانه ها	کراتیت نقطه ای *	۱/۹±۰/۸۴	۲/۴±۰/۷۶	۲±۰/۸۶	۱/۳±۰/۷۴
	قرمزی ملتحمه *	۲/۳±۰/۵۶	۲/۷±۰/۵۸	۲/۳±۰/۶۹	۱/۲±۰/۵۶۱
	نقاط ترانتا *	۲/۱±۰/۶۹	۲/۱±۰/۵۷	۲/۳±۰/۶۷	۱/۳±۰/۷۵
	ادم لیمبوس *	۲±۰/۷۹	۲/۴±۰/۹۵	۲/۳±۰/۸۶	۱/۲±۰/۸۲
	پاپیلا	۲/۰۵±۰/۷۹	۱/۹۵±۰/۶۶	۲/۳±۰/۸۷	۱/۸±۰/۶۷

گروه شاهد: دریافت کننده آب مقطر سه بار در روز به مدت دو هفته

گروه میتومایسین: دریافت کننده میتومایسین ۰/۰۱٪ سه بار در روز به مدت دو هفته

* $P < 0.05$ بر اساس آزمون من ویتنی بین دو گروه. -داده ها بر اساس "انحراف معیار تعیین‌کننده" می باشد.

بحث:

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که داروی میتومایسین -C در مقایسه با دارونما داروی موثری در کاهش علائم و نشانه های اشک ریزش، ترس از نور، ترشحات چشمی، احساس جسم خارجی، خارش، کراتیت نقطه ای، قرمزی ملتحمه، نقاط ترانتا و ادم لیمبوس می باشد. هرچند بر روی اندازه و تعداد پاپیلا موثر نمی باشد.

درمان این بیماری بسیار دشوار است. کاربرد داروهای تثبیت کننده غشاء ماست سل ها نتایج خوبی در خاورمیانه و آفریقا نشان نداده است (۲۰-۱۷). استروئیدهای موضعی اثر بخش هستند ولی درمان طولانی مدت و یا کنترل نشده با این داروها منجر به بروز عوارضی نظیر گلوکوم و کاتاراکت می گردد (۲۳-۲۱).

سیکلوپورین ۲ درصد به عنوان داروی جایگزین پیشنهاد گردید ولی این دارو جایگزین مناسبی نمی باشد زیرا ۶۰ درصد از بیماران در فاصله کوتاهی

پس از درمان دچار بازگشت علائم شدند (۲۴، ۲۵). داروهای آنتی هیستامین، موکولیتیک ها و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی فایده زیادی برای بیماران نداشتند. سایر شیوه های درمانی نظیر کرایوتراپی نیز موفقیت های محدودی در بر داشتند (۲۸-۲۶).

میتومایسین -C منجر به مهار سنتز DNA می شود و در غلظت های بالا سنتز RNA و پروتئین ها نیز مهار می گردند. سلول های دارای تکثیر با سرعت بالا بیشتر تحت تاثیر واقع می شوند. میتومایسین -C ۰/۰۴ درصد بطور موفقیت آمیز در درمان نوپلاسم های اینتراپیتلیال ملتحمه و قرنيه مورد استفاده قرار گرفته است (۲۹، ۳۰). این دارو با ایجاد پیوندهای عرضی (Cross link) در زنجیره DNA منجر به مرگ سلول ها می شود که این پدیده از طریق انجام فعالیت های احیا و N-alkilation در زنجیره DNA ایجاد می گردد (۳۱).

اثر بخشی این دارو در کراتو کونژنکتیویت

هیچگونه عوارض جانبی چشمی یا سیستمیک در اثر مصرف این دارو مشاهده نگردید.

درمان موفق ورم ملتحمه بهاره شدید توسط استروئیدها مشاهده شده است. با این حال کاربرد طولانی مدت این داروها بویژه در بیماران جوان خالی از عارضه نیست. تزریق Supernatural استروئید در موارد ورم ملتحمه بهاره بکار رفته است (۳۶). ولی این روش تهاجمی بوده و انجام آن بخصوص در کودکان گاهی نیاز به بیهوشی عمومی دارد. در ضمن ریسک ایجاد گلوکوم و یا کاتاراکت را نیز به همراه دارد.

مدت زمان نسبتاً کوتاه پیگیری بیماران و تعداد نسبتاً کم بیماران از محدودیت های این مطالعه بود لذا پیشنهاد می گردد در مطالعات بعدی از تعداد نمونه و زمان پیگیری بیشتر به منظور دست یابی به یک نتیجه مطلوب استفاده شود.

نتیجه گیری:

هر چند داروهای تثبیت کننده غشاء ماست سل ها و استروئیدها خط اول درمان برای ورم ملتحمه بهاره شدید هستند، کاربرد میتومايسين C- ۰/۰۱ درصد را در موارد شدید بیماری و در مواردی که پاسخ به سایر داروها علیرغم افزایش دوز داروها مشاهده نمی شود را توصیه می کنیم. عوارض جانبی این دارو ناچیز بوده و منجر به بهبود قابل ملاحظه ای در علائم و نشانه های بیماری می گردد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی به خاطر تامین بودجه و همکاری در اجرای طرح و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد تشکر می گردد.

آتوپیک توسط Akova و همکاران (۳۲)، نشان داده شد. Sodhi و همکاران (۸)، نشان دادند که مصرف میتومايسين C- در درمان ورم ملتحمه آلرژیک هم در بهبود علائم بالینی و هم در بهبود نشانه ها از داروی آزلاستین (Asselstine) موثرتر است. نتیجه قابل ذکر دیگر راجع به این تحقیق این است که کاربرد میتومايسين C- با دوز پایین در این مطالعه هیچگونه عارضه جانبی را در بر نداشت (۸).

Tanaka و همکاران نیز در مطالعه خود بعد از Excision پایلا از میتومايسين C- استفاده کرده و گزارش کردند بهبود قابل توجهی در وضعیت بیماران این پژوهش مشاهده و در هیچکدام از این بیماران عارضه چشمی مشاهده نگردید (۳۴).

در ایران در مطالعه ای که توسط روزی طلب و همکاران (۳۲)، انجام شده بهبود علائم و نشانه ها و همچنین کاهش نیاز به مصرف داروی های دیگر با دوز دوره درمانی مشابه مطالعه ما گزارش شده است. اما در مطالعه ای که توسط زنجانی و همکاران (۱۵)، انجام شده این دارو را درمان ورم ملتحمه بهاره بدون اثر ارزیابی نموده اند. البته دوز داروی مصرفی در این مطالعه ۰/۰۲ درصد بوده و مدت درمان هم ده روز ذکر شده که شاید بتوان مدت ده روز درمان در مقابل دو هفته درمان را علت بی تاثیر بودن اثر دارو در این مطالعه دانست این تنها مطالعه ای است که بی تاثیر بودن این دارو را مطرح نموده است.

در مطالعه ای هم که توسط Akpek و همکاران (۳۵)، انجام شد نتایج مشابه تحقیق ما گزارش شده است. به هر حال علیرغم نتایج درمانی موثر فوق هیچگونه عارضه جانبی در مصرف میتومايسين C- با دوز پایین گزارش نشده است (۳۷،۳۶،۱۲). در مطالعه ما نیز

منابع:

1. Jain AK, Sukhija J. Low dose mitomycin-C in severe vernal keratoconjunctivitis: a randomized prospective double blind study. Indian J Ophthalmol. 2006 Jun; 54(2): 111-6.

2. Tanaka M, Dogru M, Takano Y, Miyake-Kashima M, Asano-Kato N, Fukagawa Ketal. Quantitative evaluation of the early changes in ocular surface inflammation following MMC-aided papillary resection in severe allergic patients with corneal complications. *Cornea*. 2006 Apr; 25(3): 281-5.
3. Jun J, Bielory L, Raizman MB. Vernal conjunctivitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 Feb; 28(1): 59-82.
4. Zepeda Ortega B, Rosas Vargas MA, Ito Tsuchiya FM, del Rio Navarro BE, Sienra Monge JJ. Allergic conjunctivitis in children. *Rev Alerg Mex*. 2007 Mar-Apr; 54(2): 41-53.
5. Smolin GO. Ocular immunology. 3rd ed. Boston: Little Brown; 1986. p: 135-92.
6. Friedlaender MH. Allergy and immunology of the eye. Hagerstown: Harper and Row; 1979. p: 185-8.
7. Akpek EK, Hasiripi H, Christen WG, Kalayci D. A randomized trial of low-dose, topical mitomycin-C in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2000 Feb; 107(2): 263-9.
8. Sodhi PK, Pandey RM, Ratan SK. Efficacy and safety of topical azelastine compared with topical mitomycin C in patients with allergic conjunctivitis. *Cornea*. 2003 Apr; 22(3): 210-3.
9. Schlienger RG, Haefeli WE, Jick H, Meier CR. Risk of cataract in patients treated with statins. *Arch Intern Med*. 2001 Sep; 161(16): 2021-6.
10. Leibowitz HM, Bartlett JD, Rich R, McQuirter H, Stewart R, Assil K. Intraocular pressure-raising potential of 1.0% rimexolone in patients responding to corticosteroids. *Arch Ophthalmol*. 1996 Aug; 114(8): 933-7.
11. Bowman WC, Rand NJ. Textbook of pharmacology. 2nd ed. St Louis: Black well Scientific Pub. 1980. p: 14-5.
12. Frucht-Pery J, Ilsar M. The use of low-dose mitomycin C for prevention of recurrent pterygium. *Ophthalmology*. 1994 Apr; 101(4): 759-62.
13. Palmer SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1991 Mar; 98(3): 317-21.
14. Frucht-Pery J, Rozenman Y. Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol*. 1994 Feb; 117(2): 164-8.
15. Zanjani H, Salari AM, SaidpurMasule MS, Shahrakipur M. [The effect of 0.02% MMC on resistant VKC. *Bina J*. 2002; 7: 297-301.] Persian
16. Bleik JH, Tabbara KF. Topical cyclosporine in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 1991 Nov; 98(11): 1679-84.
17. Grunert G, Porcia M, Neumann G, Sepúlveda S, Tchernitchin AN. Progesterone interaction with eosinophils and with responses already induced by oestrogen in the uterus. *J Endocrinol*. 1984 Sep; 102(3): 295-303.
18. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Mar; 105(3): 399-408.
19. Abu el-Asrar AM, Van den Oord JJ, Geboes K, Missotten L, Emarah MH, Desmet V. Immunopathological study of vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989; 27(4): 374-9.
20. Easty D, Rice NS, Jones BR. Disodium cromoglycate (Intal) in the treatment of vernal kerato-conjunctivitis. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1971; 91: 491-9.
21. Abiose A. Paediatric ophthalmic problems in Nigeria. *J Trop Pediatr*. 1985 Feb; 31(1): 30-5.
22. Sandford-Smith JH. Vernal eye disease in Northern Nigeria. *Trop Geogr Med*. 1979 Sep; 31(3): 321-8.

23. Khan MD, kundi N, saeed N. A study of 530 cases of vernal conjunctivitis form the north western frontier province of Pakistan. *Pak J ophthalmol*. 1986; 2: 111-4.
24. Bonini S, Bonini S, Lambiase A, Marchi S, Pasqualetti P, Zuccaro O, et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology*. 2000 Jun; 107(6): 1157-63.
25. Hashemian M, Rahimi F, Mohammadi F. Comparative clinical trial of topical cyclosporine A and mitomycin C for the management of refractory vernal keratoconjunctivitis. *Asian J Ophthalmol*. 2004; 6(1): 7-12.
26. Diallo JS. Tropical endemic limboconjunctivitis. *Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop*. 1976; 53(3-4): 71-80
27. Calabersi P, Chabner BA. Antiproliferative agents and drugs used for immunosuppressant. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. NewYork: Pergamon Press; 1990. p: 1247-8.
28. Erlichman C, Kerr IG. Antineoplastic drugs. In: Kalan TH, Roschlau WH, editors. *Principles of medical pharmacology*. 5th ed. St Louis: Decker; 1989. p: 604-14.
29. Heigle TJ, Stulting RD, Palay DA. Treatment of recurrent conjunctival epithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1997 Sep; 124(3): 397-9.
30. Wilson MW, Hungerford JL, George SM, Madreperla SA. Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol*. 1997 Sep; 124(3): 303-11.
31. Tomasz M. Mitomycin C: small, fast and deadly (but very selective). *Chem Biol*. 1995 Sep; 2(9): 575-9.
32. Akova YA, Jabbur NS, Neumann R, Foster CS. Atypical ocular atopy. *Ophthalmology*. 1993 Sep; 100(9): 1367-71.
33. Tanaka M, Takano Y, Dogru M, Fukagawa K, Asano-Kato N, Tsubota K, et al. A comparative evaluation of the efficacy of intraoperative mitomycin C use after the excision of cobblestone-like papillae in severe atopic and vernal keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2004 May; 23(4): 326-9.
34. Ruzitalab M, Mansuri F. [Topical MMC 0.01% on severs VKC. *Bina*. 2002; 7: 302-5.]Persian
35. Akpek EK, Hasiripi H, Christen WG, Kalayci DA. Randomized trial of low-dose, topical mitomycin-C in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2000 Feb; 107(2): 263-9.
36. Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, Setogawa T. Postoperative instillation of low-dose mitomycin C in the treatment of primary pterygium. *Am J Ophthalmol*. 1988 Dec; 106(6): 715-8.
37. Rosenthal G, Shoham A, Lifshitz T, Biedner B, Yassur Y. The use of mitomycin in pterygium surgery. *Ann Ophthalmol*. 1993 Nov; 25(11): 427-8.

